AUS DER DERMATOLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BRESLAU
(DIREKTOR: GEH. RAT PROF. DR. JADASSOHN)

KOMPLEMENTBINDUNGSVERSUCHE BEI HAUTTUBERKULOSE MIT DEM NEUEN DURCH EPICHLORHYDRIN-VORBEHANDLUNG UND ALKOHOL-EXTRAKTION GEWONNENEN ANTIGEN NACH NEUBERG-KLOPSTOCK

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN UND CHIRURGIE

BEI DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

SCHLESISCHEN FRIEDRICH WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BRESLAU

VORGELEGT VON

FANNY COHN
APPR. ÄRZTIN

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1929

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

1. Berichterstatter: Herr Professor Dr. Martenstein
2. Berichterstatter: Herr Geh. Med.-Rat Professor Dr. Jadassohn

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
„Archiv für Dermatologie und Syphilis", Bd. 159

(*Eingegangen am 12. September 1929.*)

Die Fülle der seit Jahren angegebenen Extrakte zum serologischen Nachweise der Tuberkulose verrät neben dem wissenschaftlichen Interesse an dieser Frage auch ein großes Bedürfnis nach einem derartigen diagnostischen Hilfsmittel und die Schwierigkeit seiner Darstellung.

Unter den vielen Tuberkuloseantigenen (vgl. *Martenstein*, „Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Hauttuberkulose" und *Neuberg* und *Klopstock*, „Serodiagnostik der Tuberkulose") hat sich anscheinend das *Besredka*sche am besten bewährt.

Das von *Neuberg* und *Klopstock* 1926 angegebene Antigen zeichnet sich nach Mitteilungen einiger Nachprüfer (*Lydia Rabinowitsch-Kempner, Schulte-Tigges* u. a.) dadurch aus, daß bei gleicher Aktionsbreite Herstellung des Antigens und Versuchsanordnung wesentlich einfacher sind als mit Besredka-Antigen. Seine Verwendung ist nämlich der des Lues-Wassermann-Antigens angeglichen.

Klopstock und *Neuberg* selbst haben diesen Extrakt aber noch für verbesserungsbedürftig gehalten, denn es bleibt bei ihm noch ein großer Prozentsatz von Lungentuberkulose (20%) unerfaßt, oder es kommt nur eine schwache Komplementbindung zustande, überdies muß eine andere Komplementkonzentration angewendet werden, nämlich (1:20) als bei der Lues-WaR. üblich ist (1:10).

Als Ergebnis ihrer dahinzielenden Bestrebungen haben *Neuberg* und *Klopstock* 1928 ein neues Antigen herausgebracht. Wurde der erste Extrakt mit Lösungen hydrotropisch wirkender Salze aus Tuberkelbacillen hergestellt, so erfolgt die Gewinnung des neuen Antigens durch Alkoholextraktion von Tuberkelbacillen, die nach dem Vorgange bei der Bereitung des *v. Wassermann*schen Tuberkuloseantigens mit einem fett- und wachslösenden Mittel, in diesem Falle mit Epichlorhydrin, vorbehandelt worden sind.

Es sollen dadurch gleichzeitig größere Wirkungsbreite und größere Spezifität erzielt werden.

Die bis zur Herstellung des verbesserten *Neuberg-* und *Klopstockschen* Antigens mit den verschiedenen Antigenen gewonnenen Resultate der Komplementbindungsversuche mit Seren von Hauttuberkulösen sind in ihrem zahlenmäßigen Ergebnis und in ihrer Beurteilung einander so widersprechend, daß ich hier auf Einzelheiten nicht eingehen möchte (vgl. *Badoux, Förtig, Silberstein, Watanabe* u. a.).

Wenn auch in der Publikation von *Neuberg* und *Klopstock* von wesentlich schlechteren Resultaten bei Hauttuberkulösen als bei anderen Tuberkuloseformen auch mit diesem neuen Antigen gesprochen wird, so hat uns doch die Schilderung der Vorzüge dieses neuen Mittels ermutigt, seine Verwendbarkeit auch bei Hauttuberkulösen zu erproben.

Entsprechende Untersuchungen sind von *Hermann* angestellt worden. Dieser stellte bei 152 Lupusfällen vergleichend die Komplementbindungsreaktion nach *Besredka* und nach *Neuberg-Klopstock* an, und zwar mit folgendem Ergebnis:

	stark positiv	schwach positiv	?	0
Besredka	19	10	3	120
Neuberg-Klopstock	14	6	2	130

Bei letzteren stehen also 13,2% positiven 86,8% negative gegenüber.

Ehe ich auf unser Versuchsmaterial zu sprechen komme, möchte ich noch einige Bemerkungen über unsere Versuchstechnik machen.

Wir haben zuerst der von *Neuberg* und *Klopstock* gegebenen Anweisung gemäß gearbeitet, nur hat sich bei der dort vorgeschriebenen Komplementverdünnung zu große Löslichkeit gezeigt, so daß wir nach weiteren Versuchen mit einer Komplementverdünnung 1:20, bei der die Hemmung wiederum zu stark war, uns zur Arbeit mit einer Komplementverdünnung 1:15 entschlossen haben.

Ferner haben wir in jedem Versuche ein Luesantigen mitlaufen lassen zur Erfassung der Seren luetisch Kranker, die mit dem Tuberkuloseantigen unspezifische Reaktionen ergeben, wie dies namentlich bei Verwendung alkoholischer Extrakte vorkommt. Als Kontrolle sind jeweilig zwei WaR.-positive und zwei WaR.-negative Seren in den Versuch eingestellt worden, die vorher in der Serologischen Abteilung der Klinik untersucht worden waren.

Als negativ (0) habe ich bezeichnet negative Reaktionen und schwache Hemmungen, als ? mittelstarke Hemmungen, als positiv (+) fast komplette und vollständige Hemmungen.

Zur Untersuchung kamen insgesamt 385 Seren, von denen eine große Zahl, zunächst die, die halbe Hemmungen aufgewiesen hatten, wiederholten Prüfungen unterzogen worden sind. Dabei haben sich zwischen dem Ausfall der Reaktion bei wiederholten Untersuchungen mit dem gleichen Serum Differenzen von negativ bis positiv nur in 4 Fällen ergeben, während im übrigen die ersten Resultate durch die späteren Ergebnisse bestätigt worden sind oder sich nur unwesentlich von ihnen unterschieden haben.

Das von mir untersuchte Material ist in folgende 3 Gruppen eingeteilt worden:

A. Hauttuberkulosen (142 Fälle),
B. extracutane Tuberkulosen (122 Fälle),
C. Kontrollen (121 Fälle).

A. Hauttuberkulosen.

Zunächst seien diese ohne Rücksicht auf das Vorhandensein einer etwa gleichzeitig bestehenden Organtuberkulose besprochen.

Nach der an unserer Klinik üblichen Einteilung setzen sich die 142 Fälle von Hauttuberkulose überhaupt zusammen aus:

133 Hauttuberkulosen im klassischen Sinne,
5 Tuberkuliden,
4 sarkoiden Reaktionsformen.

Bei den 133 zur *Hauttuberkulose im klassischen Sinne* gehörenden Fällen handelt es sich

128 mal um Lupus vulgaris,
4 mal um Tuberculosis verrucosa cutis,
1 mal um Tuberculosis colliquativa.

Dabei haben sich folgende Resultate ergeben: Von 128 Fällen von Lupus vulgaris

0	87 Fälle	68,0%
?	8 „	6,25%
+	33 „	25,75%

Von den 33 Fällen *mit positiver Komplementbindungsreaktion* weisen *9 Fälle außer Hauttuberkulose einen positiven Lungenbefund auf.* Da man in diesen Fällen nicht entscheiden kann, ob die positive Komplementbindungsreaktion durch die Hauttuberkulose oder durch die Lungentuberkulose bedingt ist — nach den vorliegenden Ergebnissen ist das letztere sogar das Wahrscheinlichere — muß man damit rechnen, daß diese Fälle den Prozentsatz der positiven Komplementbindungsreaktion bei Hauttuberkulose noch als zu günstig erscheinen lassen. Eventuell könnte dieser dadurch von 25,75 auf 18,75% reduziert werden, so daß sich mein Resultat im wesentlichen mit dem von *Hermann* deckt.

Ich habe versucht festzustellen, ob in dem von mir untersuchten Material das *Alter* der *Patienten*, ihr derzeitiger *Allergiezustand* oder ob das *Alter der Hauttuberkulose*, der Grad ihrer Ausbildung oder ihre *Form* von wesentlichem Einfluß auf den Ausfall der Komplementreaktion sein könnten. Es ist mir aber nicht gelungen, in dieser Hinsicht einen oder mehrere Faktoren aufzudecken, die die positive Reaktion vielleicht bewirkt haben können. Bei dem negativen Ausfalle meiner in dieser Richtung angestellten Untersuchungen verzichte ich auf die Wiedergabe von Einzelheiten und führe als Beispiel nur folgende Tabelle an, die zeigt, auf wieviel Fälle von untersuchten Seren Lupus-vulgaris-Kranker der verschiedenen Altersstufen eine positive Komplementbindungsreaktion kommt.

bis 10 J.	bis 20 J.	bis 30 J.	bis 40 J.	bis 50 J.	bis 60 J.	bis 70 J.	?
8	32	32	17	17	15	6	4
+2	+ 6	+4	+4	+4	+1	.	.

Außer den Lupusvulgaris-Fällen mit positivem Lungenbefund und positiver Komplementbindungsreaktion befinden sich unter meinem Material *4 Fälle von Lupus vulgaris mit Lungentuberkulose und negativer Komplementbindungsreaktion.*

Es ergibt sich also, daß von 13 Lupus vulgaris-Fällen mit positivem Lungenbefunde eine positive Komplementbindungsreaktion aufweisen 9 Fälle = 70%, eine negative Komplementbindungsreaktion 4 Fälle = 30%. Vergleicht man dieses Resultat mit dem bei Lungentuberkulose ohne Hauttuberkulose erzielten (s. unten), so muß trotz der zu vorsichtiger Beurteilung zwingenden kleinen Zahl der Lupus vulgaris-Fälle mit positivem Lungenbefunde eine auffallende Übereinstimmung zwischen den beiden genannten Gruppen festgestellt werden.

Ich bin mir bewußt, daß die Resultate in den folgenden kleinen Gruppen für eine Beurteilung nicht herangezogen werden können, aber ich führe sie der Vollständigkeit halber an.

Von Tuberculosis verrucosa cutis wurden untersucht 4 Fälle, davon:

0 . . . . . 1 Fall
+ . . . . . 3 Fälle.

Die Fälle mit *positiver Komplementbindung* haben *gleichzeitig* mit der Haut- auch eine *Organtuberkulose*, der negative Fall ist frei von einer extracutanen Tuberkulose.

Der einzige Fall von colliquativer Tuberkulose hatte einen negativen Lungenbefund und eine negative Komplementbindungsreaktion.

Die Gruppe der *Tuberkulide* setzt sich aus 4 Fällen von Erythema induratum und einem papulonekrotischen Tuberkulid zusammen

Diagnose	Gesamtzahl der Fälle	0	+	Org. Tbc.
Erythema ind.	4	2	2	sämtlich 0
papul.-nekr. Tuberkul. .	1	1) 0?	2) ?	keine

Unter den *sarkoiden Reaktionsformen* der Hauttuberkulose finden sich:

				Lungen:	
Boecksches Sarkoid	1 Fall	K.B.R.[1]	+	Marmorierung	+
Lupus pernio	1 „	„	0	„	+
Granuloma annulare	2 Fälle	1)	+	„	+
		2)	0	„	0

Der *Lupus erythematodes* ist nach unserer Ansicht in seiner Ätiologie so wenig geklärt, daß er unter den Kontrollen angeführt wird.

[1] Komplementbindungsreaktion.

B. Extracutane Tuberkulose.

Von den hierher gehörigen 122 Fällen sind 115 Seren von Lungentuberkulösen, die uns in der großen Mehrzahl liebenswürdigerweise von Herrn Priv.-Doz. *Brieger*, Primärarzt der Lungenheilstätte Herrnprotsch, zur Verfügung gestellt worden sind, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank aussprechen. Ferner verdanken wir die Möglichkeit, 7 Seren von Augentuberkulösen zu untersuchen, der Universitätsaugenklinik (Dir.: Geh. Med.-Rat. Dr. *Bielschowsky*). Ich möchte aber dabei betonen, daß die tuberkulöse Natur der Erkrankung nicht in allen Fällen mit völliger Sicherheit festzustellen gewesen ist.

Um falsche Resultate zu vermeiden, die sich durch Einbeziehung unspezifischer Hemmungen von Seren luetischer Patienten mit Tuberkuloseantigen ergeben könnten, wird hier der Ausfall der Lues-Wassermann-Reaktion und der Tuberkulose-Komplementbindungsreaktion mit *Neuberg* und *Klopstock*schem Antigen bei den 115 Lungenfällen nebeneinander aufgezeichnet.

Wa.R.[1]	K.B.R.	Fälle	%
0	0	24	20,90
0	?	9	7,85
0	+	75	65,30
+	0	1	0,85
+	+	6	5,10

d. h. also von 109 Fällen haben

K.B.R.	Fälle	%
+	75	69,5
?	9	8,0
0	25	22,5

Leider war es nicht möglich, festzustellen, ob mit dem Umschlagen der WaR. nach antiluetischer Behandlung der Patienten auch die Tuberkulose-Komplementbindungsreaktion sich verändert, da die Seren uns von außerhalb eingesandt worden sind.

Die Seren der Patienten mit *Augentuberkulose* ergaben:

K.B.R.	Fälle	%
0	6	85,5
+	1	14,5

Diesem Ergebnis kann wegen der kleinen Zahl der Fälle kein Wert beigemessen werden. Immerhin fällt auf, daß das Verhältnis der positiven zu den negativen Resultaten demjenigen bei Hauttuberkulose etwa entspricht.

---

[1] Lues-Wassermann-Reaktion.

C. Kontrollen.

Als Kontrollen sind benutzt worden

18 Fälle von Lupus erythematodes,
63 „ „ Lues, darunter 49 Fälle mit positiver WaR.,
40 „ „ Hautleiden, sicher nichttuberkulöser Natur (Psoriasis, Ekzem usw.) und Gonorrhöe, also insgesamt 121 Fälle.

Diese sind nur als „Kontrollen" im Sinne sicher nichttuberkulöser Hauterkrankungen im Gegensatz zu den Hauttuberkulosen aufzufassen. Über das Vorhandensein von Lungentuberkulose unter diesen Patienten kann nichts ausgesagt werden, da bei der Art unseres Materials eine regelmäßige Lungenuntersuchung nur bei bestimmten Krankheiten (z. B. Lupus erythematodes) vorgenommen wird, bei anderen nur vereinzelt. Es ist daher damit zu rechnen, daß sich unter den „Kontrollen" ungefähr ebensoviele Lungentuberkulosen befinden, wie es der Durchschnittsziffer der Lungentuberkulosen unter unserer Bevölkerung entspricht.

Im einzelnen ergaben sich für die genannten Gruppen folgende Resultate:

Von 18 Fällen von *Lupus erythematodes* zeigten:

K.B.R.	Fälle	%
0	13	72,22
?	1	5,56
+	4	22,22

Von den 4 positiven Fällen sind in 3 Fällen die Patienten lungentuberkulös, so daß sich die tatsächlich auf den Lupus erythematodes an sich zu beziehende Prozentzahl an positiver Tuberkulose-Komplementbindungsreaktion erheblich niedriger stellen könnte.

Von den 63 *Luesfällen* seien zuerst die 49 mit positiver WaR. gesondert betrachtet.

Diese ergeben:

K.B.R.	Fälle	%
0	32	65,30
?	6	12,25
+	11	22,45

Von den positiven Fällen sind 6 bereits unter den Lungentuberkulosen aufgeführt worden, so daß als unspezifische Hemmungen mit Sicherheit nur 10,02% angesehen werden können. In den übrigen 5 Fällen kann das Bestehen einer Lungentuberkulose keineswegs ausgeschlossen werden, da es sich um Seren gehandelt hat, die uns von außerhalb zur Untersuchung eingesandt worden waren.

Von den 14 Luesfällen mit negativer WaR., und zwar 13 Fällen von Lues latens und 1 Fall von progressiver Paralyse, sind nur 2 Fälle mit positiver Tuberkulose-Komplementbildung.

K.B.R.	Fälle	%
+	2	7,14
?	2	7,14
0	10	85,72

Demnach ergibt sich bei allen Luesfällen ohne Rücksicht auf den Ausfall der WaR. bei ihnen:

K.B.R.	Fälle	%
0	42	66,6
?	8	12,7
+	13	20,7

Bei den 40 Fällen von *nichttuberkulösen Hautaffektionen* und *Gonorrhöen* ergaben sich folgende Zahlen:

K.B.R.	Fälle	%
0	33	82,5
?	2	5,0
+	5	12,0

Faßt man alle „Kontrollen" zusammen, so ergeben sich folgende Werte:

K.B.R.	Fälle	%
0	88	72,7
?	11	9,0
+	22	18,3

Zusammenfassend sei demnach nochmals festgestellt, *daß bei* den Hauttuberkulösen, von denen hier nur als der wesentlichste Bestandteils des Materials die *Lupus vulgaris-Fälle* angeführt seien, *die Zahl der positiven Ergebnisse zwischen 18,75 und 25,75% liegt. Etwa in gleicher Höhe liegen die positiven Resultate unter den Kontrollen* (d. h. bei Menschen ohne Hauttuberkulose). *Andererseits entspricht bei* gesonderter Betrachtung der *Lupus vulgaris*-Fälle *mit positivem Lungenbefunde* der *Prozentsatz der positiven Tuberkulose-Komplementbindungsreaktion bzw. der negativen Komplementbindungsreaktion ganz dem bei Lungentuberkulose ohne gleichzeitige Hauttuberkulose beobachteten.*

Danach scheint durch das Vorhandensein einer Hauttuberkulose der Ausfall der *Komplementbindungsreaktion überhaupt nicht beeinflußt zu werden,* sondern lediglich von dem Vorhandensein einer Lungentuberkulose abhängig zu sein.

Dieses *Ergebnis* bedeutet einmal, *daß die Tuberkulose-Komplementbindungsreaktion nach Neuberg und Klopstock als diagnostisches Hilfsmittel für die Hauttuberkulosen nicht verwendet werden kann,* andererseits, daß Hauttuberkulose und Lungentuberkulose sich in ihrer Wirkung auf den Gesamtorganismus ganz abweichend voneinander zu verhalten scheinen.

Literatur

[1] *Badoux*, Presse méd. **1926**, 666. — [2] *Berghaus*, Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 6. — [3] *Förtig*, Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 46. — [4] *Hermann, A.*, Extrapulmon. Tbk. **2**, H. 6. — [5] *Hübschmann, K.*, Zbl. Hautkrkh. **22**, H. 1. — [6] *Liese* und *Bergmann*, Dtsch. med. Wschr. **52**, Nr 46. — [7] *Loben* und *Glaum*, Z. Tbk. **53**, H. 1. — [8] *Martenstein*, Extrapulmon. Tbk. **1925**, H. 2. — [9] *Neuberg* und *Klopstock*, Klin. Wschr. **1926**, Nr 24. — [10] *Neuberg* und *Klopstock*, Med. Welt **2**, Nr 15. — [11] *Neuberg* und *Klopstock*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 12. — [12] *Pfannenstiel* (Übersicht). Zbl. Hautkrkh. **21**, 4, 1. — [13] *Rabinowitsch-Kempner, Lydia*, Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 7. — [14] *Siegfried, Karl*, Beitr. Klin. Tbk. **1928**. — [15] *Schulte-Tigges*, Klin. Wschr. **6**, Nr 11 (1927). — [16] *Silberstein, Siegfried*, Münch. med. Wschr. **1924**. — [17] *Watanabe*, Z. Tbk. **1925**.

Lebenslauf.

Ich bin am 22. Dezember 1899 in Breslau geboren. 1920 legte ich die Reifeprüfung an der Studienanstalt der Städtischen Augustaschule in Breslau ab. Ich studierte an den Universitäten in München und Breslau und bestand im Frühjahr 1923 die ärztliche Vorprüfung an der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität in Breslau, im Frühjahr 1926 die ärztliche Staatsprüfung ebenfalls an der Universität Breslau. Nach Absolvierung des praktischen Jahres an der Psychiatrischen Universitätsklinik, der Medizinischen Universitäts-Poliklinik und der Dermatologischen Klinik, sämtlich in Breslau, erhielt ich im April 1927 die Approbation als Arzt und bin seitdem an der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau tätig.

Ich bin preußische Staatsangehörige.